

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial



REC'D 23 NOV 2004

WIPO

PCT

COPIA CERTIFICADA

MX /04/58

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta - - - - - SOLICITUD DESCRIPCION - - - - - de solicitud PATENTE.

Número PA/a/2003/008622 presentada en este Organismo, con fecha 23 DE SEPTIEMBRE DE 2003.

México, D.F. 10 de noviembre de 2004.

LA COORDINADORA DEPARTAMENTAL

DE ARCHIVO DE PATENTES.

T.B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

**MÉTODO DE PURIFICACIÓN DE DIACEREINA CRUDA POR LA VÍA DEL
TOLUENO**

CAMPO DE LA INVENCION: Esta invención se relaciona con
5 métodos de purificación de sustancias insolubles o poco
solubles en agua que van a utilizarse como compuesto
activo de un medicamento, particularmente, se refiere a
la purificación de diacereina.

10 ANTECEDENTES: Las antraquinonas y sus derivados son
útiles en el tratamiento de los síntomas de la artritis,
en particular las 1,8-dihidroxi y 1,8-
diacetoxiantraquinonas, especialmente la 1,8-diacetoxi-3-
carboxiantraquinona, conocida como diacereina.

15

Estos compuestos tienen el inconveniente de que no son
solubles en agua o son muy poco solubles y por lo tanto
no se pueden purificar fácilmente, por lo cual se han
propuesto varios métodos de purificación con el fin de
20 obtener un producto puro y soluble en agua.

La síntesis de la diacereina se realiza por la vía de la
oxidación de aloe-emodina con cromo hexavalente según
"Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente,
25 Anwedungen", George Thieme Verlag, Stuttgart-New York,

1982-1987; o del triacil aloe-emodina, obtenido por acetilación de aloe-emodina.

La patente europea EP 928 781 B1, otorgada a Laboratoire
5 Medidom S. A., el 27 de marzo de 2002, intitulada
"Proceso para la preparación de reínas y sus diacilo
derivados", protege un proceso que incluye tolueno para
la purificación de, en este caso, triacetil aloe-emodina.

10 La triacetil aloe-emodina químicamente difiere de la
diacereína en que presenta un hidroxilo en lugar del
carboxilo de la diacereína. En la patente EP 928 781 B1
la aloe-emodina se obtiene por síntesis con un ácido
férico, por ejemplo FeCl_3 , el cual es un método
15 diferente a la síntesis con cromo VI, además la triacetil
aloe-emodina es un intermediario en la síntesis de
diacereína. El método de la presente invención se emplea
para purificar diacereína.

20 En la mencionada patente europea la triacetil aloe-
emodina se purifica por cristalización empleando tolueno
solo o mezclado con metanol que se calienta hasta
alcanzar disolución total y se deja enfriar hasta que
precipite, posteriormente se cristaliza por segunda vez

con una mezcla de tolueno/metanol, se calienta y se deja enfriar hasta que cristalice.

5 El primer inconveniente de este método es la disolución del compuesto activo directamente en tolueno, esto significa, el empleo del tolueno en la triacetil aloemodina sólida, lo cual no permite que la extracción sea eficaz. Por otro lado, se realizan únicamente dos extracciones.

10

El problema técnico está en que, por el método de síntesis por la vía del cromo VI, la diacereina se contamina principalmente con cromo y con los métodos actuales para purificarla se elimina una cantidad del cromo y otra cantidad del metal queda atrapado en los 15 cristales de diacereina. El cromo es contaminante para el medio ambiente y es tóxico para los seres vivos, incluyendo al hombre. Por lo tanto se requiere de un método de purificación que proporcione diacereina con 20 alto grado de pureza y alta solubilidad en agua.

La solicitud internacional número PCT/EP01/06019, número internacional de publicación WO 01/96276 A1, intitulada "Un proceso para la purificación de diacereina", 25 solicitada por SYNTECO SPA y publicada el 20 de diciembre

de 2001, reivindica un proceso para purificar diacereina, en el cual la diacereina cruda se disuelve en anhídrido acético/ácido acético o anhídrido acético sólo en caliente, se le agrega ácido etilendiamintetraacético (EDTA), para remover el cromo liberado de la síntesis de diacereina, el filtrado se realiza en caliente y posteriormente se deja enfriar y la diacereina se cristaliza. Según esta solicitud de patente se obtiene el producto con pureza de 99.8%, menos de 70 ppm de aloe-emodina y menos de 15 ppm de cromo, analizado por absorción atómica.

El método descrito en la solicitud de patente WO 01/96276 presenta los inconvenientes de que si la diacereina disuelta en caliente junto con el EDTA se filtran en caliente, el EDTA también arrastra diacereina, con lo cual se disminuye el rendimiento total, por otra parte si el filtrado se realiza una sola vez, al final queda una cantidad de aloe-emodina de hasta 70 ppm.

La solicitud internacional número PCT/EP00/03691, número internacional de publicación WO 00/68179 A1, intitulada "Un proceso para la purificación de diacereina", solicitada por SYNTECO SPA y publicada el 16 de noviembre de 2000, reivindica un proceso para purificar diacereina.

La primera parte de este proceso es muy parecido a la solicitud anteriormente referida; la diacereina cruda se disuelve en una mezcla de anhídrido acético/ácido acético caliente o únicamente anhídrido acético caliente, se le
5 agrega EDTA, para remover el cromo, se filtra en caliente y posteriormente se deja enfriar, se filtra o se centrifuga. En la segunda parte del proceso, el filtrado se lava con ácido acético y posteriormente con agua, se le agrega trietilamina disuelta en acetona y se precipita
10 con ácido fosfórico en solución acuosa al 4 a 8%, se lava con agua y se seca. Según esta solicitud de patente se obtiene diacereina con rendimiento de 80 a 90%, con pureza mínima de 99.7%, aloe-emodina menor a 70 ppm y menos de 15 ppm de cromo.

15

En la invención de la presente solicitud, a diferencia de las solicitudes internacionales WO 01/96276 y WO 00/68179, no se utiliza EDTA, se obtiene diacereina con rendimiento peso/peso de 90 a 93%, pureza promedio de
20 99.17%, 7 a 10 ppm de aloe-emodina y 20 a 25 ppm de cromo, lo cual es una ventaja sobre el estado de la técnica.

La patente europea EP 754 173 B1 que maduró de la
25 solicitud internacional número PCT/IB96/00093, número

internacional de publicación WO 96/24572 A1, intitulada "Proceso de purificación de diacereína", solicitada por STEBA BEHEER B.V. y publicada el 14 de abril de 1999, reivindica un proceso para purificar diacereína que
5 consiste en suspender la diacereína cruda en un disolvente orgánico y agua, el disolvente puede ser acetona, metiletilcetona, etanol o dimetilacetamida; se obtiene una disolución al agregar una amina terciaria, posteriormente la diacereína se precipita como sal de un
10 metal alcalino o alcalinotérreo, finalmente se disuelve en agua, para obtener la diacereína en medio ácido. Sin embargo, disolver la sal de diacereína en agua previo a la acidificación, genera desacetilación parcial con la consecuente formación de impurezas que ocasionan pérdida
15 de la cantidad final del producto de aproximadamente 0.5 a 5%, estadísticamente equivale a una pérdida del 2%.

Por otra parte, se sabe que la protección de grupos hidroxilo por acetilación es reversible, la hidrólisis se
20 realiza aún en medios ligeramente ácidos o básicos. La diacereína permanece estable cuando pasa de neutralidad a acidez, pero se desacetila rápidamente aún en medio ligeramente básico y la basicidad producida por la sal sódica de diacereína es suficiente para generar
25 hidrólisis, de esta manera, cualquier acetilación

posterior es compleja, incompleta y ocasiona pérdida del producto.

5 La diferencia fundamental entre el método de la patente europea EP 754 173 B1 y el de la presente invención, es que en el primero la diacereina se precipita de la sal sódica con los inconvenientes arriba señalados, mientras que el método de la invención la diacereina se purifica por disolución y precipitación repetida.

10

La solicitud internacional PCT/EP98/03221, número de publicación WO 98/56750, publicada el 17 de diciembre de 1998, reivindica un método para obtener y para purificar diacereina que incluye las etapas de:

- 15 a) acetilación de aloina para dar acetil-barbaloina
b) oxidación de acetil-barbaloina para dar diacereina cruda
c) salificación de la diacereina cruda con una amina orgánica en solución acuosa o acetónica/acuosa
20 d) precipitación de la sal alcalina por la adición de una sal alcalina de un ácido orgánico y tratamiento con un ácido diluido para dar diacereina ácida

25

El inconveniente de esta técnica está en que posterior a la salificación se precipita el producto, lo cual no permite separar el cromo formado en la síntesis, además, es aplicable lo mencionado arriba respecto a la acetilación y la hidrólisis básica y ácida. La técnica de la presente invención permite eliminar el cromo y la aloe-emodina al realizar diluciones y precipitaciones de la diacereina.

10 OBJETIVOS DE LA INVENCION:

- 1- Proporcionar un método para purificar diacereina con un alto grado de pureza.
- 2- Proporcionar un método para purificar diacereina y obtenerla con una pureza promedio de 99.17%.
- 3- Proporcionar un método para disminuir la concentración de aloe-emodina a máximo 10 ppm
- 4- Proporcionar un método para disminuir la concentración de cromo a máximo 25 ppm.
- 5- Proporcionar un método en el cual después de la purificación se pueda obtener diacereina con 90 a 93% de rendimiento en peso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno consta de las siguientes etapas:

5

Etapas del método de purificación:

- a) La diacereina cruda se disuelve en acetona/agua
- b) Se ajusta el pH con una amina terciaria en acetona
- c) Se agita durante alrededor de seis horas
- 10 d) Se le agrega un disolvente orgánico inmiscible en agua y se agita
- e) Se separa la fase del disolvente orgánico de la de acetona/agua
- f) Se repite la extracción con el disolvente orgánico inmiscible en agua de 5 a alrededor de 15 veces y en cada ocasión se separa la fase orgánica de la fase acetona/agua
- 15 g) La fase orgánica se separa continuamente y la diacereina se cristaliza de la fase acetona/agua al cambiar el pH de neutro a ácido con un ácido fuerte
- 20 h) El producto cristalizado se centrifuga o se filtra, se lava con agua y se seca

La diacereina cruda obtenida por acetilación y oxidación crómica se disuelve húmeda en una mezcla acetona/agua 1/1, en alrededor de 13 volúmenes de mezcla respecto a la diacereina seca, se ajusta el pH de alrededor de 6.6 a 5 7.2, preferentemente de 7.0 a 7.2 con una solución de una amina terciaria en acetona y en alrededor de seis horas se obtiene una disolución completa, como amina terciaria se puede emplear alguna trialkuilamina con grupos alquilo de C1-4, preferentemente del grupo trimetilamina, 10 trietilamina, tripropilamina, metildietilamina, dietilpropilamina, de las cuales se prefiere trietilamina.

Una vez que la diacereina está completamente disuelta, se 15 purifica por medio de extracción orgánica con un disolvente inmiscible en agua, el cual se escoge del grupo que consiste en benceno, tolueno, xileno, isobutilacetato y etil acetato, de los cuales se prefiere el tolueno.

20 Al utilizar el disolvente orgánico inmiscible en agua cuando la diacereina está completamente disuelta en la mezcla de amina terciaria/acetona se favorece la extracción de la diacereina y se evita el inconveniente 25 de la disolución del compuesto activo directamente en el

disolvente orgánico; esto significa que por ejemplo, si se selecciona tolueno, el empleo del tolueno en una diacereina sólida no permite que la extracción sea eficaz, una cantidad apreciable de los contaminantes no se disuelve en el tolueno y queda atrapada en los cristales de la diacereina.

Sorpresivamente se encontró que mayor número de extracciones libera mayor cantidad de cromo, aloe-emodina y otras impurezas atrapadas en el cristal de diacereina y, por lo tanto, se obtiene una diacereina con mayor grado de pureza.

Para realizar la extracción de diacereina con tolueno, se agrega a la disolución 1.6 volúmenes de tolueno respecto a la diacereina seca, se agita y se separa la fase de tolueno de la solución acetona/agua, se realizan de 5 a alrededor de 15 extracciones repetidas con la misma cantidad de tolueno y la misma relación de tolueno y diacereina seca, preferiblemente un mínimo de 10 extracciones repetidas, se ha visto sorpresivamente que mientras más extracciones se realizan con tolueno, se obtiene un producto con mayor pureza y, por lo tanto, con menor concentración de contaminantes.

Después de por lo menos 10 extracciones con tolueno, preferentemente 15 extracciones, la diacereina se cristaliza en agua a un pH entre alrededor de 2.5 y alrededor de 3.0 con un ácido fuerte como ácido sulfúrico, clorhídrico o fosfórico, se prefiere ácido 5 fosfórico al 80%. Se centrifuga o se filtra, se lava con agua y se seca.

En este método la extracción es líquido/líquido, lo cual 10 es más eficiente que una extracción líquido/sólido, por eso es importante diluir la diacereina antes de agregarle el disolvente orgánico, en lugar de disolver la diacereina directamente en el disolvente orgánico.

15 Las sales alcalinas de diacereina son insolubles en la mezcla acetona/agua. La sal alcalina de trietilamina es insoluble o parcialmente soluble en agua, mientras que en la mezcla acetona/agua se disuelve fácilmente. Esta es la razón por la cual se disuelve la sal de trietilamina en 20 acetona/agua y después la diacereina en esta disolución, sin este paso no se puede garantizar un buen rendimiento de diacereina, ni un alto grado de pureza.

Una de las impurezas más importantes encontradas en la 25 diacereina cruda después de la oxidación crómica es la

aloe-emodina, es una molécula similar a la diacereina, la diferencia radica en el grupo alcoholico, en lugar del grupo carboxílico, en la práctica es una oxidación incompleta del grupo alcoholico.

5

Otra impureza importante es el cromo, se encuentra conjugado a la diacereina o libre como sal de cromo (III), la diacereina forma complejos con algunos metales como Mg, Ca, Fe, Cr, etc. .

10

La diacereina como sal de una amina terciaria disuelta en el medio adecuado, permite extraer las impurezas del cristal de diacereina y las impurezas presentes en la disolución antes de que se formen los cristales, para que no sean atrapadas por ellos, así como las impurezas no salificables tales como la aloe-emodina. La diacereina conjugada al cromo y al cromo (III) pasa fácilmente al disolvente de extracción que también extrae gran parte de la acetona presente en la mezcla de disolución.

20

La continua extracción repetida varias veces por parte del disolvente no mezclado, permite que las impurezas que pasen en este disolvente sean eliminadas por separación del mismo de la fase acuosa.

25

Parte de la diacereina pasa por el disolvente separado, y puede ser recuperada fácilmente variando el pH de neutro a ácido con un ácido fuerte, agregado en el mismo disolvente.

5

Por este método, generalmente se obtiene después de la purificación un rendimiento en peso/peso del 90 a 93%, con un contenido de aloe-emodina entre 7 y 10 ppm y entre 20 y 25 ppm de cromo.

10

Este procedimiento puede repetirse o aumentar el número de extracciones para disminuir aún más el contenido de impurezas.

15 EJEMPLO 1

100 kg de diacereina cruda húmeda (equivalen a 62 kg de diacereina seca), se disuelven a pH 7.0-7.2 máximo, en una mezcla de 375.8 kg de agua y 441.2 kg de acetona, se emplean 16.33 kg de trietilamina disuelta en 186.2 kg de acetona, a una temperatura entre 23°C y 25°C y durante 6-8 horas.

25 Cuando la diacereina se ha disuelto completamente, se realizan 10 extracciones con 100 litros de tolueno,

empleando 10 litros en cada extracción. Posteriormente, la fase acuosa se lleva a un pH alrededor de 2.8 con ácido fosfórico al 80% y se obtiene un rendimiento de 91% a 92.5% peso/peso, 8 ppm de aloe-emodina, 23 ppm de 5 cromo, pureza de 99.24% y título de 98.55%.

Ejemplo 2

En el mismo procedimiento del ejemplo 1 después de la 10 disolución, se realizan 10 extracciones con 100 litros de isobutil acetato empleando 10 litros en cada extracción, después de la cristalización a pH alrededor de 2.5, utilizando ácido sulfúrico al 10 %, se obtiene un 15 rendimiento del 92-93% peso/peso, 9 ppm de aloe-emodina, 23 ppm de cromo, pureza de 99.24% y título de 98.55%.

Ejemplo 3

En el mismo procedimiento del ejemplo 1 después de la 20 disolución, se realizan 10 extracciones con 100 litros de xileno empleando 10 litros en cada extracción, después de la cristalización a pH alrededor de 3.0 utilizando ácido fosfórico al 30 %, se obtiene un rendimiento del 90-92% peso/peso, 8 ppm de aloe-emodina, 24 ppm de cromo, pureza 25 de 98.76% y título de 98.99%.

Ejemplo 4

En el mismo procedimiento del ejemplo 1 después de la
5 disolución, se realizan 10 extracciones con 100 litros de
tolueno empleando 10 litros en cada extracción, después
de la cristalización a pH alrededor de 2.8 utilizando
ácido sulfúrico al 10 %, se obtiene un rendimiento del
90-93% peso/peso, 7 ppm de aloe-emodina, 20 ppm de cromo,
10 pureza de 99.31% y título de 99.44%.

Ejemplo 5

En el mismo procedimiento del ejemplo 1 después de la
15 disolución, se realizan 10 extracciones con 100 litros de
xileno empleando 10 litros en cada extracción, después de
la cristalización a pH alrededor de 2.7 utilizando ácido
sulfúrico al 10 %, se obtiene un rendimiento del 91-93%
peso/peso, 7 ppm de aloe-emodina, 21 ppm de cromo, pureza
20 de 99.31% y título de 99.44%.

Ejemplo 6

En el mismo procedimiento del ejemplo 1 después de la
25 disolución, se realizan 10 extracciones con 100 litros de

etil acetato empleando 10 litros en cada extracción,
después de la cristalización a pH alrededor de 2.2
utilizando ácido fosfórico al 80 %, se obtiene un
rendimiento del 88-90% peso/peso, 10 ppm de aloe-emodina,
5 25 ppm de cromo, pureza de 99.16% y título de 98.96%.

REIVINDICACIONES

1- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, caracterizado porque se realiza en las siguientes etapas:

- a) La diacereina cruda se disuelve en acetona/agua,
- b) Se ajusta el pH con una amina terciaria en acetona,
- c) Se agita durante alrededor de seis horas,
- d) Se agrega un disolvente orgánico inmiscible en agua y se agita,
- e) Se separa la fase del disolvente orgánico del acetona/agua,
- f) Se repite la extracción con el disolvente orgánico inmiscible en agua de 5 a alrededor de 15 veces y en cada ocasión se separa la fase orgánica de la fase acetona/agua,
- g) La diacereina se cristaliza de la fase acetona/agua al cambiar el pH de neutro a ácido con un ácido fuerte,
- h) El producto cristalizado se centrifuga o se filtra, se lava con agua y se seca.

- 2- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa a), la diacereina cruda se disuelve húmeda en una mezcla acetona/agua 1/1, en alrededor de 13 volúmenes de mezcla respecto a la diacereina seca y se agita hasta disolución total.
- 3- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 2, caracterizado porque en la etapa b), se ajusta el pH entre 6.6 y 7.2, preferentemente de 7.0 a 7.2 con una solución de una amina terciaria en acetona.
- 4- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 3, caracterizado porque como amina terciaria se puede emplear alguna triálquilamina con grupos alquilo de C1-4, preferentemente del grupo trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, metildietilamina, dietilpropilamina, de las cuales se prefiere trietilamina.

- 5- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 2, caracterizado porque en la etapa c), se deja alrededor de seis horas en agitación para que la diacereina se disuelva completamente.
- 6- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa d), una vez que la diacereina está completamente disuelta, se purifica por medio de extracción orgánica con un disolvente inmiscible en agua, el cual se escoge del grupo que consiste en benceno, tolueno, xileno, isobutilacetato y etil acetato, de los cuales se prefiere el tolueno.
- 7- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa e), se realiza la extracción de diacereina con el disolvente orgánico inmiscible en agua, se agrega a la disolución 1.6 volúmenes del disolvente orgánico inmiscible en agua respecto a la diacereina seca, se agita y se separa la fase orgánica de la

solución acetona/agua, se realizan de 5 a
alrededor de 15 extracciones repetidas (etapa f),
con la misma cantidad del disolvente orgánico
inmiscible en agua y la misma relación de éste y
diacereina seca.

5
8- Un método de purificación de diacereina cruda por
la vía del tolueno, obtenida por acetilación y
oxidación crómica, según la reivindicación 7,
caracterizado porque se prefieren un mínimo de 10
extracciones repetidas.

10
9- Un método de purificación de diacereina cruda por
la vía del tolueno, obtenida por acetilación y
oxidación crómica, según la reivindicación 7,
caracterizado porque preferentemente se realizan
alrededor de 15 extracciones con el disolvente
orgánico.

15
10- Un método de purificación de diacereina cruda por
la vía del tolueno, obtenida por acetilación y
oxidación crómica, según la reivindicación 1,
caracterizado porque en la etapa g), después de
por lo menos 10 extracciones con el disolvente
orgánico inmiscible en agua, la diacereina se
cristaliza en agua a un pH entre alrededor de 2.5
y alrededor de 3.0 con un ácido fuerte como ácido
20 sulfúrico, clorhídrico o fosfórico.

11- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 10, caracterizado porque se prefiere ácido fosfórico al 80%.

12- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa h) Se centrifuga o se filtra, se lava con agua y se seca.

13- Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno, obtenida por acetilación y oxidación crómica, según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtiene diacereina con un rendimiento del 90% al 93%, de una pureza promedio de alrededor de 99.17%, un contenido de aloe-emodina de alrededor de 7 ppm a 10 ppm y un contenido de cromo de alrededor de 20 ppm a 25 ppm.

RESUMEN

Un método de purificación de diacereina cruda por la vía del tolueno que consiste en disolver la diacereina cruda en acetona/agua 1:1 en aproximadamente 13 volúmenes de mezcla respecto a la diacereina, se ajusta el pH entre 6.6 y 7.2, preferentemente de 7.0 a 7.2 con una amina terciaria en acetona, como amina terciaria se puede emplear alguna trialkilamina con grupos alquilo de C1-4, preferentemente del grupo trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, metildietilamina, dietilpropilamina, de las cuales se prefiere trietilamina, se mantiene en agitación hasta disolución total de la diacereina, se agrega un disolvente orgánico inmiscible en agua y se agita, se realizan entre 5 y alrededor de 15 extracciones continuas con el disolvente orgánico y en cada una se separa la fase orgánica; la diacereina se cristaliza en la fase acetona/agua al cambiar el pH de neutro a ácido con un ácido mineral fuerte seleccionado entre clorhídrico, sulfúrico y fosfórico, el producto cristalizado se centrifuga o se filtra, se lava con agua y se seca. Por este método se obtiene diacereina con rendimiento de 90-93%, pureza promedio de 99.17%, un contenido de aloe-emodina de 7-10 ppm y un contenido de cromo entre 20 y 25 ppm.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.